Ueber Melanosarkom und Melanocarcinom der Conjunctiva bulbi.

SEP 18

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Oscar Heller
aus Berlin.

HEIDELBERG.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent:
Geh. Hofrat Dr. Wagenmann.

Dekan:
Prof. Dr. Wilms.

1913.

MEINEN ELTERN.

Unter den Tumoren der Bindehaut des Augapfels nehmen die melanotischen Sarkome und Carcinome infolge ihres Pigmentgehaltes eine besondere Stellung ein. Während pigmentierte epitheliale Tumoren äusserst selten sind, so dass wir später auf die einzelnen Fälle, die bis jetzt beschrieben sind, einzugehen haben werden, fanden sich von den Sarkomen eine grössere Zahl in der Literatur, im Ganzen ungefähr 125, ausführlicher beschriebene Fälle, so dass sich über sie zusammenfassend Einiges sagen lässt.

Während Melanosarkome des inneren Auges nicht gar so selten sind, begegnet man denen der äusseren Augenabschnitte nur manchmal unter einem grossen Material. Sie kommen vor als Tumoren der Bindehaut des Bulbus, der Übergangsfalte, der Karunkel und der Plica semilunaris. Meist werden sie von den Patienten ziemlich früh bemerkt, da sie am häufigsten sichtbar der Bindehaut aufsitzen.

Die Melanosarkome der Conjunctiva können in jedem Alter auftreten; doch zeigen die verschiedenen Statistiken alle einen Höhepunkt um das 4. und um das 6.—7. Jahrzehnt herum. So fand Köppen (62) im 2. Jahrzehnt 15%, im 6. Jahrzehnt 31%, in allen übrigen je 8% der Fälle.

Degering (26) fand

im 1. Jahrz.	1	im 6. Jahrz.	12
„ 2. „	2	„ 7. „	9
„ 3. „	8	„ 8. „	5
„ 4. „	8	„ 9. „	1.
„ 5. „	5		

Unter den Fällen der letzten 25 Jahre fanden wir:

im 1. Jahrz.	3	im 6. Jahrz.	7
„ 2. „	3	„ 7. „	15
„ 3. „	9	„ 8. „	2
„ 4. „	10	„ 9. „	1.
„ 5. „	8		

Ein geringes Übergewicht der Männer über die Frauen scheint in der Zahl der Erkrankten zu bestehen.

Die Tumoren sind von gelbgrauer bis schwarzer Farbe, nehmen aber bei grossem Gefässreichtum oft einen rötlichen Farbenton an. Unter allen Sarkomen der Bindehaut fanden sich in den Berichten ca. 80% pigmentiert, die übrigen 20% als Leukosarkome. Auch die Statistik von Seiderer gibt ähnliche Werte und zwar 72,5% für die pigmentierten Tumoren. Ihre Grösse wechselt je nach der Dauer ihres Bestehens und erreicht unter Umständen solche Grade, dass ein grosser Teil des Bulbus bedeckt werden kann, ja der Tumor auch aus der Lidspalte herauswachsen kann. Doch kommt es in neuerer Zeit selten zu solcher Ausdehnung.

Meist kommen die Tumoren einzeln vor; doch fand ich unter den 80 Fällen 6, bei denen multiples Auftreten angegeben war (11, 92, 99, 115, 116).

Makroskopisch sind die Melanosarkome graurötliche Erhebungen, die scheinbar mit breiter Basis, tatsächlich aber meist nur in geringer Ausdehnung mit der Bindehaut in Zusammenhang stehen. Daneben gibt

es auch ausgesprochen gestielte Formen. Wenn sie in der Nähe der Hornhaut sitzen, so fällt ihr der Cornea zu gelegener Rand meist steil ab. Die Oberfläche kann glatt oder gelappt sein, unter Umständen auch ulceriert und blutend. In wenigen Fällen (z. B. 55) geht der Tumor von dem subconjunctivalen Bindegewebe aus und hebt dann die Bindehaut mehr gleichmässig ab.

Die histologische Untersuchung zeigt, dass beim Melanosarkom all die verschiedenen Typen sich vorfinden wie man sie auch sonst bei Sarkomen findet: Spindelzellen-, Rundzellen- und Gemischtzellen-Sarkom. Die Struktur des Tumors ist häufig alveolär. Auch können in demselben Tumor an verschiedenen Stellen verschiedene dieser Typen vertreten sein. Das Pigment, Melanin, kommt vor:

1. in den Tumorzellen,
2. in den Stromazellen,
3. frei im Stroma.

Die Pigmentverteilung ist oft eine unregelmässige, so dass der Tumor an einzelnen Stellen recht verschiedene Farben aufweisen kann. Eine seltsame Erscheinung ist fernerhin, dass die Pigmentierung bei dem primären Tumor und bei seinem Recidiv bezw. seiner Metastase nicht unbedingt die gleiche zu sein braucht, so dass also ein Melanosarkom zur Metastase ein Leukosarkom haben kann. Über die Herkunft des Melanins, ob aus den Zellen eines Naevus pigmentosus, d. h. aus epithelialen oder bindegewebigen Zellen, oder aber aus dem Blut, sind trotz vieler Untersuchungen die Ansichten noch nicht geklärt.

Eine stärkere Durchsetzung des Tumors mit Blutgefässen kommt häufiger vor, wodurch Anlass zu Blutungen in oder aus dem Tumor gegeben ist. Auch ist manchmal Wucherung der Gefässe, hyaline Degenera-

tion der Gefässwände und Wucherung der Adventitia zu beobachten.

Über die Ätiologie der Melanosarkome der Conjunctiva ist zu sagen, dass verschiedene Muttersubstanzen für den Tumor in Betracht kommen:

1. Die Gefässe der Conjunctiva oder Episclera.
2. Die Lymphgefässe oder -spalten der Episclera.
3. Die Adventitia der Gefässe.

Weit häufiger in der Ätiologie wirksam als diese scheint aber

4) der Naevus pigmentosus.

Über das Vorkommen dieser Pigmentflecke in der Tierreihe und beim Menschen, sowie über seine histologische Stellung werden wir später noch ausführlicher sprechen. Sie können angeboren sein, früh in der Kindheit oder auch erst in höheren Jahren auftreten. Sie können sich viele Jahre hindurch ruhig verhalten, bis über 60 Jahre (89), und dann plötzlich meist ziemlich rasch zu einem Melanosarkom entarten. Das auslösende Moment für diese maligne Entartung sei nach Wintersteiner (125), der eine grosse Anzahl Fälle darauf untersucht hat, Trauma im weitesten Sinne. Dafür führt er an, dass in der Lidspaltenzone fünfmal mehr Melanosarkome entständen als auf der übrigen Bindehaut, obgleich diese nicht viel weniger Pigment enthielte als jene. Diese letzte Behauptung wird von Wolfrum (129) bestritten, der im Lidspaltenbezirk mehr Pigment fand als in der übrigen Conjunctiva und dies mit Birch-Hirschfeld auf die Einwirkung von Luft, mehr noch auf die von Licht zurückführt. In derselben Weise äussert sich auch Fischer (32) über den Pigmentgehalt der Lidspaltenzone.

Wie häufig die Tumorentwickelung von einem solchen Pigmentfleck ausgeht, lässt sich nicht genau feststellen. Nach Angaben von Degering (26) waren

bis 1895 nur 15 sichere Fälle bekannt. Seit dieser Zeit fand ich in 21 Fällen, d. h. in 27 % den Ausgang von einem Pigmentfleck sicher angegeben, darunter 3 mal von Naevi, die sicher schon seit der Kindheit bestanden haben (26, 41, 115). Dass aber der tatsächliche Anteil 27 % weit übersteigt, ist wohl sicher anzunehmen.

Als weitere Ätiologie wird für mehrere Fälle (40, 51, 57, 94, 122) Trauma schwererer Art angegeben, so von Degering 10 mal, in der letzten Zeit 5 mal. Auch schreibt Löwenthal (71), dass für keine andere Geschwulst so häufig anamnestisch Trauma als für die Entstehung verantwortlich angegeben werde wie beim conjunctivalen Melanosarkom.

Der Sitz der Geschwulst ist, wie schon erwähnt, am häufigsten in der Lidspaltenzone, und zwar dort meist am Hornhautrand beginnend. Unter den 80 Fällen fand ich ausgehend vom Limbus 37, übrige Conj. bulbi 17, davon Plica semilun. 5, Caruncula 7, Cornea 4, Sclera 1.

Eine derartig überragende Bedeutung des Limbus wird von allen Autoren angegeben. Die Cornea selbst wird ganz selten als Ausgangspunkt angeführt (36, 40, 100, 108) und zwar sollen in einigen Fällen dahin versprengte Pigmentzellen die Muttersubstanz des Tumors abgegeben haben. Ebenso selten ist der Ausgangspunkt ein subconjunctivales Gewebe, z. B. die Tenon'sche Kapsel (55) oder die Sclera (27).

Das klinische Bild der Erkrankung hängt im wesentlichen von der Grösse und der Schnelligkeit des Wachstums der Geschwulst ab. Solange der Tumor klein ist, macht er gar keine Beschwerden. Fängt er an zu wachsen, so tritt Druckgefühl auf, hervorgerufen durch Raumbeengung im Conjunctivalsack. Blutungen aus dem Tumor und Entzündungen der Bindehaut beeinträchtigen das Befinden häufig, ohne jedoch schon

über lokale Störungen hinauszugehen. Das Sehen kann schon durch diese Komplikationen beeinträchtigt werden, mehr aber noch durch das Übergreifen des Tumors auf die Cornea, entweder durch Pigmentierung des Epithels, meist aber durch Vorwärtswachsen zwischen die einzelnen Schichten. Nimmt der Tumor an Grösse zu, so erschwert er den Lidschluss bedeutend. Oft tritt bei längerem Bestehen geschwüriger Zerfall hinzu. Auch treten durch Raumbeengung, Entzündung und Vorwachsen in die Umgebung des Bulbus starke Schmerzen im ganzen Auge auf.

Der Verlauf ist also, wenn nicht eingegriffen wird, ein durchaus fortschreitender. Der Tumor breitet sich hauptsächlich auf der Vorderfläche des Auges aus, überschreitet schliesslich diese und geht auf die Lider über. Sind diese ergriffen und durchwachsen, so ist ein Übergreifen auf die tieferen Teile der Orbita möglich und somit die Gefahr der allgemeinen Metastasierung eine sehr grosse. Der Weg, den die Zellen dabei nehmen, ist der längs der vorderen Ciliargefässe.

Die Ausbreitung erfolgt zuerst in der Bindehaut selbst, so dass diese noch über der Sclera verschieblich bleibt. Erst nach längerem Bestehen kommt ein Eindringen in die Cornea zustande, und zwar vom Rande aus, oft so, dass sich der Tumor zwischen das Cornealepithel und die Bowman'sche Membran schiebt und sich subepithelial ohne Ergreifen der tieferen Schichten der Hornhaut ausbreitet. Begleitet wird der Tumor von einer Schicht gefässführenden Bindegewebes. Oft aber auch dringt das einmal so weit vorgeschrittene Sarkom in das Hornhautparenchym mehr oder weniger tief ein. Unter den 80 Fällen fand ich ein Eindringen in die Cornea 15 mal, davon oberhalb der Membrana Bowman 8 mal. — Dass ein Melanosarkom die Membrana Descemeti durchwächst und so in das innere

Auge hineinwuchert, kommt wohl nur ganz selten in gänzlich vernachlässigten Fällen vor.

Ein Eindringen in die Sclera ist erheblich seltener und geschieht nur in die oberflächlichen Schichten. Es fand sich nur 5 mal angegeben.

Die Prognose der Erkrankung ist, angesichts dieser Tendenz zur Ausbreitung, ohne operativen Eingriff stets ungünstig. Sich selbst überlassen, erfüllt der Tumor schliesslich den ganzen Conjunctivalsack und die Orbita und führt durch Metastasen in den inneren Organen zum Tode.

Doch selbst nach chirurgischem Eingriff ist die Gefahr der Recidive und Metastasen eine grosse. Neigen auch die conjunctivalen Melanosarkome nicht annähernd so zur Metastasierung wie die des inneren Auges, so fand ich doch unter den 80 Fällen 14 = 17,5 % mit Metastasen.

Davon waren

Implantation	8
In der Orbita	2
Drüsen	3
Sclera	1
Cornea	1
Inn. Organe	7

Todesfälle waren 7 = 8,7 %.

Metastasierung im anderen Auge ist höchst unwahrscheinlich. Eine Erkrankung des anderen Auges dürfte eher auf symmetrische Disposition als auf Metastasen zurückzuführen sein.

Die Anzahl der Recidive betrug 14 = 17,5 %.

Davon waren	1 mal recidiviert	5
	2 mal „	1
	3 mal „	5
	noch öfter „	3

Recidive und Metastasen ergeben also 35 %. Dieselbe Zahl fand auch Degering in seiner Statistik bis 1895.

Die Neigung zu Recidiven soll unter den ätiologisch verschiedenen Tumoren am meisten denen anhaften, die aus einem Naevus sich entwickelt haben, ferner denen, die multipel auftreten. Bei diesen ist allerdings auch die Möglichkeit vorhanden, dass es keine Recidive, sondern neue Entartungen einer dieser vielen anomalen Herde sind.

Die Zeit, die bis zum Auftreten von Recidiven vergeht, schwankt zwischen wenigen Monaten und vielen Jahren, in seltenen Fällen bis zu 12 Jahren (130).

Der Ort der Recidive ist manchmal nicht derselbe wie der der ersten Erkrankung. Dies beruht vielleicht auf Überimpfung bei der Operation. Dass das Recidiv in der Pigmentierung nicht unbedingt mit dem ersten Tumor übereinzustimmen braucht, haben wir schon erwähnt (126).

Das Auftreten der Recidive ist am häufigsten nach blosser Abtragung, seltener bei Enucleation und Exenteration. Doch schützen auch diese radikaleren Methoden nicht ganz vor Narbenrecidiven und allgemeiner Metastase, wenn der Tumor schon zu weit vorgeschritten war.

Die Fälle, die hier beschrieben werden sollen, sind in der Heidelberger Universitätsklinik beobachtet worden und verlohnen durch einige Besonderheiten im Verlauf und durch ihren histologischen Befund eine eingehendere Betrachtung. Lassen wir die erste Krankengeschichte folgen:

8. II. 1899. Lina M., 32 J., Schreinersfrau aus Hasselbach.

Anamnese: Als Pat. in die Schule kam, wurde zum 1. Mal ein kleines rotes Fleckchen im Weissen des linken Auges bei ihr bemerkt. Ob das Fleckchen angeboren war, weiss sie nicht anzugeben.

Im Herbst 1898 bemerkte Pat., dass das Fleckchen sich vergrösserte und dass schwarze Fleckchen hinzukamen.

Status: Links ein flacher, bräunlichroter, sulziger Tumor der Conjunctiva bulbi am äusseren Cornealrand. Durchmesser von oben nach unten etwa 7 mm. Der Tumor ist schon über den äusseren Cornealrand auf die Cornea hinübergewachsen. In den unteren Partien des Tumors hanfkorngrosse knötchenförmige Verdickungen, die sich etwas verschieben lassen und zwei melanotische Stellen zeigen. Die flachen Teile der Geschwulst sind nicht verschieblich; zahlreiche conjunctivale erweiterte Gefässe zu der Geschwulst hinziehend.

Bulbus im übrigen blass.

Fundus normal.

Visus bds. E. S. $= {}^{5}/_{7,5-5}$, ${}^{0,3}/_{0,3}$.

Keine Beweglichkeitsbeschränkung.

10. II. 1899. L. Extirpation des Tumors, mit Linearmesser und Schere. (Cocain.)

Cauterisation der Wundfläche, Vernähung der Conjunctiva über der Wunde.

13. II. Nähte entfernt.

17. II. Verband entfernt.

21. II. Mit Sublimattropfen geheilt entlassen.

7. III. Glatte Narbe in der Conjunctiva und auf dem temporalen Hornhautrand.

Im Bereich der Narbe im Corneoscleralrand ein stecknadelkopfgrosses Conglomerat von Gefässschlingen.

Nichts von Recidiv.

Am 3. I. 1911 erschien Pat. in der Ambulanz mit folgendem Befund:

Im lateralen Teil der Cornea, entsprechend dem abgetragenen Tumor, oberflächliche Hornhautnarbe mit etwas aufgelockertem vascularisiertem Gewebe.

Unten etwas nasal, am Rande der Narbe am Limbus ein stecknadelkopfgrosser Pigmentfleck, nicht prominent, noch ziemlich scharf abgegrenzt.

Pat. weiss nicht, seit wann dieser schwarze Fleck besteht.

Sie wurde in 3 Monaten wiederbestellt, erschien aber in der Ambulanz erst wieder am 2. VII. 1912. Der erhobene Befund lautet:

Visus: R. E. S. $= {}^{5}/_{5} + 1{,}0$ D. S. $= {}^{0{,}3}/_{0{,}4}$. L. o. Gl. S. $= {}^{5}/_{7{,}5} + 1{,}0$ D. S. $= {}^{5}/_{5} + 2{,}0$ D. ${}^{0{,}1}/_{0{,}4}$.

L. Auge frei geöffnet, aussen auf der Hornhaut in Halbringform dickes grauweisses sulziges Gewebe aufgelagert, mit reichlicher Vascularisation. Aussen am Limbus knopfförmiger, halbkugeliger Tumor, schwarz, nach innen unten am Limbus scheibentörmige Prominenz, ebenfalls tiefschwarz, mit einem Durchmesser von ca. 4 mm. In dem sulzigen Gewebe ebenfalls feine punktförmige Pigmentablagerungen, erweiterte Bindehautgefässe ziehen zu dem Tumor hin. Übrige Hornhaut ohne Besonderheiten. Vordere Kammer von normaler Tiefe, Pupille prompt reagierend. Rechts normale Verhältnisse.

3. VII. Enucleatio bulbi sinistri in Lokalanästhesie (Novocain-Adrenalin).

Extirpation eines kleinen Naevus innen, mehr vorn von der Karunkel, in der Bindehaut. 2 Suturen.

11. VII. Suturen entfernt. Völlig reizlose Bindehaut.

12. VII. Entlassung.

27. IX. Narbe recidivfrei. Keine Metastasen nachweisbar. —

Über den weiteren Verlauf war nichts zu erfahren.

Der Bulbus wurde nach Birch-Hirschfeld fixiert und vertikal, dicht am nasalen Hornhautrand aufgeschnitten. Auf dem Durchschnitt war der Glaskörper gleichmässig geronnen. Die grössere äussere

Hälfte wurde eingebettet. Die Schnitte wurden in der sagittalen Ebene bis zur Mitte des zweiten Tumors geführt.

Von dem Naevus wurde ein Stück in Paraffin eingebettet und geschnitten.

Die Schnitte wurden mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt und ergaben folgenden mikroskopischen Befund.

Der im inneren unteren Quadranten des Bulbus liegende scheibenförmige Tumor besteht aus zwei deutlich trennbaren Abschnitten, einem kompakteren Kern von strafferer Strnktur und einer weniger festen Randpartie. Der Kern ist aus ganz dichtgefügten Geschwulstzellen von Spindelform gebildet, die einen kleinen Kern und viel Protoplasma aufweisen. Sie sind pigmentlos, liegen im Zentrum dicht aneinandergedrängt, öfters Wirbelbildung zeigend. Vorne grenzt dieser Kern direkt an das conjunctivale Epithel. Durchsetzt ist diese Spindelzellenanhäufung, besonders im Zentrum und bis an das Epithel heran, mit pigmentierten Bindegewebszellen, die ein feinkörniges rostfarbenes Pigment enthalten. Nach den Randpartien zu nimmt sowohl die Stärke der Pigmentierung wie die Dichtigkeit der Spindelzellen ab. Zwischen die Spindelzellen schieben sich Züge von Bindegewebe, das, je mehr man sich dem Rande nähert, eine umso grössere Zahl von dichtgedrängten kleinen rundlichen Zellen mit gutgefärbtem rundem Kern und wenig Protoplasma enthält. Ausserdem finden sich gegen den Rand zu, zwischen die Bindegewebszüge eingeschaltet, deutlich abgrenzbare Nester von Zellen, die im Ganzen grösser und dunkler gefärbt sind als die lymphoiden Zellen und als Rundzellen zu bezeichnen sind. Diese Bindegewebszüge mit den Lymphoidzellen und den Rundzellennestern stellen die anfangs erwähnte Randpartie vor und umgeben den Kern ringsherum mit

Ausnahme seiner vorderen Fläche, wo er direkt unter dem Epithel liegt. In diesen Randpartien sind die Pigmentzellen nur spärlich vertreten; doch findet man eine grössere Anzahl von Gefässen.

Mit dieser Randzone hört die eigentliche Geschwulst auf, was sich dadurch dokumentiert, dass auf sie, ähnlich einer Kapsel, eine ganz dünne Lage von Bindegewebe folgt und diese die Geschwulstmasse, wieder mit Ausnahme der vorderen Fläche, allseitig umgibt. Die Randpartie ist in ihrer Dicke verschieden. Während sie zwischen dem Tumorkern und der Bulbuswand nur eine dünne Schicht mit vereinzelten Haufen lymphoider Zellen und wenigen Rundzellennestern darstellt, nimmt sie in der nasalen Angrenzung an die Sclera, besonders im unteren nasalen Quadranten des Tumors, bedeutend an Zellgehalt und Dicke zu.

Ebenso nimmt sie temporal an Ausdehnung zu. Während sie sich in den nasalen Partien mit abgerundetem Rand scharf gegen die Hornhaut absetzt, schiebt sie sich weiter unten, wie ein Keil, zwischen die Membrana Bowmani und das Cornealepithel ein. An dieser Stelle, wo der Tumor sich unter die Cornea vorschiebt, finden sich einige bemerkenswerte Veränderungen in seiner Grundsubstanz. Man findet dort einzelne Hohlräume mit eigentümlichen Spinnenzellen und feinen Fibrillen, daneben kleine Nester von Zellen mit grossem Kern und kleinem Protoplasmaleib. Hier scheint die Grundsubstanz des Tumors einer regressiven Veränderung anheimgefallen zu sein. Der Keil von Tumorgewebe setzt sich temporalwärts unter der unteren Hornhauthälfte horizontal fort und geht schliesslich in den zweiten äusseren Tumor über, den wir später beschreiben werden. Der Keil besteht aus teils lockerem, teils faserigem Bindegewebe, enthält eingestreut nur noch kleine Anhäufungen von lymphoiden Zellen und

wenige Rundzellennester. Feine Züge von Bindegewebe schieben sich zwischen die obersten Lamellen des Hornhautparenchyms, diese zum Teil abhebend, so dass sie etwas den Tumor decken.

Diese Aufspaltung der Corneallamellen hört auf, je weiter man temporalwärts geht; der Keil liegt dort als feste Auflagerung von der oben beschriebenen Struktur auf der Membrana Bowmani, beim Übergang in den zweiten Tumor eine reichlichere Vascularisation aufweisend. Soweit der Keil der Sclera aufliegt, zeigt er einen beträchtlicheren Gehalt an lymphoiden Zellen und Gefässen und schiebt sich weit nach unten unter das Conjunctivalepithel hin.

Der Tumor ist von einer ununterbrochenen Lage von Epithel überzogen, das allerdings nicht überall die gleiche Beschaffenheit aufweist. In dem nasalen Teile des Tumors verhält es sich so, dass es am oberen Rand verdickt erscheint, in den zentralen Partien, dort wo es direkt dem Kern der Geschwulst anliegt, sich verdünnt und erst wieder unten seine normale Struktur wiedergewinnt. In den zentralen verdünnten Partien findet man ab und zu in den tiefsten Schichten einige Anhäufungen von lymphoiden Zellen und ganz kleine Nester von Rundzellen. In dem mittleren Abschnitt der Geschwulst setzt sich das Hornhautepithel in das über dem Tumor liegende Epithel fort, in den oberen Partien in gleichmässiger Dicke, nach unten zu sich immer mehr verdünnend. Am äusseren temporalen Rand des Tumors zeigt das Epithel Besonderheiten: es liegt in einer ganz dünnen Lage platter Zellen über der keilförmigen Tumorschicht. Zwischen dieser Lage platter Zellen und dem Tumorbindegewebe, das die oben erwähnten regressiven Veränderungen zeigte, findet sich eine eigentümliche Zone von grossen, bei Hämatoxylinfärbung blauen Zellen mit feinfaserigem Protoplasma

und schlecht gefärbten Kernen. Zwischen ihnen liegen Hohlräume mit Resten von Kernen. Diese Zone scheint also eine in hydropischer Degeneration begriffene Epithelzellen-Anhäufung zu sein.

Die zweite im temporal unteren Quadranten des Bulbus gelegene Geschwulst zeigt im ganzen einen recht ähnlichen Bau wie die nasal unten gelegene. Auch sie besteht in der Hauptsache aus dicht gefügten spindelförmigen Zellen im Zentrum, einer Randzone aus Bindegewebszügen mit lymphoiden und Rund-Zellenhaufen, diese in besonders grosser Menge am oberen und unteren Rand des Tumors. Nach der Sclera zu setzt er sich deutlich mit einer Kapsel ab, welche von der Bulbuswand durch lockeres episclerales Gewebe getrennt ist. Nach der Hornhaut zu grenzt die Geschwulst ohne deutliche Grenze an die Lamellen. Das Epithel zieht verdickt über den ganzen Tumor hin. Nach nasal zu setzt sich auch hier der Tumor durch eine bindegewebige Auflagerung auf die Membrana Bowmani fort, sich anschliessend an den temporalen Fortsatz des innen liegenden Tumors. Die Auflagerung besteht hier aus faserigem Bindegewebe und enthält neugebildete Gefässe, dichte lymphoide Infiltration und Nester von Geschwulstzellen. Züge solchen Gewebes dringen im temporalen Abschnitt der Hornhaut durch die zum Teil zerstörte Bowman'sche Membran zwischen die Lamellen und drängen sie auseinander.

Im nasalen oberen Quadranten finden sich noch einige geringere pathologische Veränderungen, die makroskopisch garnicht gesehen worden waren. Am Hornhautrand ist das Bindegewebe verdickt, zeigt einzelne kleine Nester von Zellen mit auffallend dunklem Kern, meist 4—8 Zellen zusammenliegend, dazwischen vereinzelte Pigmentzellen. Einige Nester liegen zwischen Hornhautepithel und Lamellen vorgeschoben. Das

Epithel ist am Limbus unregelmässig, auf der Höhe der Verdickung enthält es auch kleine Nester von den dunklen Geschwulstzellen.

Betrachten wir nun die Hornhaut selbst, so ergibt sich schon aus der bisherigen Beschreibung, dass sie zum Teil von der Geschwulstbildung betroffen ist. Im nasalen unteren Teil sind die Lamellen eine ganze Strecke weit durch die sich hineindrängenden Bindegewebszüge aufgehoben, so dass sie über den Tumor zu liegen kommen. Sie sind dabei etwas unregelmässig geschichtet, die einzelnen Lamellen sind etwas glasig und haben schlecht färbbare Hornhautkörperchen. In dem Bindegewebe zwischen den Lamellen sieht man lymphoide Zellinfiltration und einzelne Nester von dunklen Rundzellen. Die Membrana Bowmani ist in der nasalen Hornhauthälfte ganz intakt, und wird nur überlagert von der mit lymphoiden und runden Zellen durchsetzten keilförmigen Bindegewebsschicht. Erst im temporalen Abschnitt ändert sich das Verhalten der Hornhaut. Die Membrana Bowmani wird unter der Auflagerung nicht mehr deutlich erkennbar. Darunter sind die Lamellen bis in die Tiefe unregelmässig geschichtet und enthalten zwischen sich Züge von lymphoiden Zellen. Im oberen temporalen Abschnitt nimmt die Hornhaut noch einmal eine andere Beschaffenheit an, indem hier das Epithel uneben wird, ganz unregelmässig verdickt ist, wie usuriert und narbig. Die Membrana Bowmani ist zum Teil defekt, so dass die Auflagerungsschicht nicht mehr scharf vom Parenchym zu trennen ist. Die Grundsubstanz selbst besteht aus gelockerten Lamellen, die mehr bindegewebig, aufgefasert erscheinen und stellenweise infiltriert sind. Diese zuletzt beschriebene am meisten veränderte Hornhautstelle scheint die Narbe von der früheren Operation zu sein.

Die Sclera ist im Ganzen von der Geschwulst verschont geblieben; nur an einzelnen Stellen sind die oberflächlichsten Lagen etwas gelockert.

Von dem inneren Auge ist nicht viel zu berichten. Die Iris erscheint ganz normal, ebenso die Linse. Die Ciliarfortsätze sind etwas sclerotisch und ihre Blutgefässe etwas verengt. Im Ciliarkörper selbst sind die Gefässe bedeutend erweitert und stark gefüllt. Die Vorderkammer erscheint normal, ebenso der Kammerwinkel und der Schlemm'sche Kanal. Die Netzhaut ist in ihrer ganzen Ausdehnung vollkommen intakt, ausser geringer cystoider Degeneration an der Ora serrata, und ist ausserordentlich gut erhalten. Auch die Papille ist ohne Besonderheiten, abgesehen von einer ein wenig verstärkten physiologischen Excavation. Auffallend stark ist die Hyperämie am hinteren Bulbuspol, die sich in strotzend gefüllten Gefässen der Netzhaut und Aderhaut zeigt. Diese Hyperämie scheint dadurch zu Stande gekommen zu sein, dass bei der Lokalanästhesie Flüssigkeit in das lockere Orbitalgewebe und auch hinter den Bulbus gekommen ist und so eine Stauung des Abflusses bewirkt hat.

Neben der Enucleation war noch ein kleiner Naevus pigmentosus operativ entfernt worden. Seine histologische Untersuchung ergab folgenden Befund: Es handelt sich um ein Stück Bindehaut von normalem Charakter. Das Epithel ist intakt, die Grundsubstanz nicht infiltriert, aus teils kernarmem, lockerem, teils faserigem Bindegewebe bestehend. An einer Stelle sieht man in dem normalen Bindegewebe zerstreut einige eingelagerte Pigmentzellen, teils spindelförmige, teils sternförmige, teils rundlich kugelförmige. Ohne scharfe Grenze sind sie im Gewebe in einem bestimmten Bezirke eingelagert.

Zusammenfassung: In unserem Falle handelt es sich also um melanotische Tumoren, die subepithelial

gelegen mit ihrem Aufbau aus Spindel- und Rundzellen den typischen Bau der Melanosarkome aufweisen, wie sie schon vielfach beschrieben worden sind. Die drei Geschwulstknoten liegen an der Grenze der Hornhaut, sind untereinander durch Tumorgewebe verbunden, das als Auflagerung sich zwischen Hornhautepithel und Parenchym hineingeschoben hat. Die Hornhaut zeigt ausser dieser Auflagerung keine grössere Zerstörung durch den Tumor, in ihrer unteren Hälfte; im oberen äusseren Quadranten hingegen sieht man die Narbe der vor 12 Jahren extirpierten Geschwulst. Das innere Auge ist vollkommen frei. Das Wachstum war relativ langsam.

Interessant ist bei unserem Falle die Frage, ob die jetzt extirpierten Tumoren als Recidiv aufzufassen sind oder nicht. In letztem Falle müsste man sich eben denken, dass die Bindehaut an verschiedenen Stellen eine in der Anlage vorhandene Disposition zur Geschwulstbildung besass, die zu verschiedenen Zeiten zur Wucherung angeregt wurde. Das Vorhandensein des von den Knoten geweblich unabhängigen Naevus liesse sich für diese Auffassung verwerten. Fasst man die Tumoren jetzt aber als Recidiv auf, so müsste man sich vorstellen, dass in der Narbe oder ihrer Umgebung Tumorzellen seiner Zeit zurückgeblieben wären, während der langen Dauer von 12 Jahren geruht hätten und nun durch irgend eine Ursache zu neuem Wachstum gereizt worden wären. Diese lange Dauer von 12 Jahren zwischen Extirpation und Recidiv ist allerdings sehr bedeutend und bietet dem Verständnis einige Schwierigkeit. In der Literatur war auch kein einziger einwandfreier Fall von conjunctivalen Tumoren mit Pigment zu finden, bei dem eine so lange Zeit bis zum Recidiv verflossen wäre, während dies für Aderhautsarkome öfters beschrieben ist. Der Fall, den Fuchs (35) an-

führt, bei dem 7 Jahre nach der Extirpation ein neuer Tumor auftrat, wird von dem Autor selbst nicht als Recidiv aufgefasst, auf Grund des dagegen sprechenden anatomischen Befundes, sondern als eine aus einer zweiten fehlerhaften Anlage entstandene Geschwulst. Und dennoch ist bei unserem Fall der anatomische Befund so, dass man der Meinung sein muss, dass wir es mit einem Recidiv zu tun haben Denn die Lage des temporalen Tumors am Hornhautrande, dicht an dem Orte der ersten Extirpation, und die unmittelbare Verbindung der Geschwulstknoten mit der narbigen Hornhautstelle durch die erwähnte, Tumormassen enthaltende Auflagerung spricht für diese Auffassung.

Was an dem Fall sonst noch auffällt, ist das Vorhandensein von drei geschwulstartig veränderten Stellen an demselben Auge, und es erhebt sich die Frage, ob diese Tumoren aus einer multiplen fehlerhaften Anlage entstanden sind, oder aber Metastasen oder Ausläufer eines Haupttumors sind. In unserem Falle ist die letzte Erklärung angesichts des anatomischen Zusammenhangs die, welche am richtigsten erscheint. Und zwar wird aus den oben angeführten Gründen der temporal unten gelegene Knoten als erstes Recidiv anzusehen sein, von dem aus durch Vermittelung der unter dem Hornhautepithel verlaufenden Auflagerung die anderen beiden Tumoren entstanden sind.

Die Krankengeschichte der zweiten Patientin und der Befund bei der Aufnahme lauten folgendermassen:

Apolonia L. aus Eberstadt, 65 J.

10. X. 1912. Pat. bemerkte mit 20 Jahren ein stecknadelkopfgrosses braunes Stippchen im „Weissen“ des rechten Auges innen oben. Dieser Fleck blieb bis vor $^1/_2$ Jahr unverändert. Seitdem rasch gewachsen. Vor 8 Tagen ist Pat. zu einem Arzt gegangen. Sie war

schon vorher von einem anderen Arzt öfters untersucht und mit Augentropfen behandelt worden.

Status praesens: R. Lidspalte enger als links. Rechts ist bei Blick geradeaus von der Sclera medial von der Hornhaut gar nichts zu sehen. Das ganze Gebiet ist von einer schwarzen prominenten Tumormasse eingenommen, die bis zur Ciliengrenze hervorragt. Bei näherer Untersuchung erweist sich das Neoplasma als ein nahezu kugeliger kleinbohnengrosser Tumor, der mit breiter Basis der Conjunctiva bulbi aufsitzt und auf der Unterlage verschieblich ist. Bei Blick nach innen verschiebt sich der Tumor auf den medialen Teil der Hornhaut herauf. Von der Basis des Tumors geht nach unten bis zur Übergangsfalte ein 1 cm langer, 7 mm breiter Fortsatz. Desgleichen befinden sich nach oben bewegliche Tumormassen mit höckeriger Oberfläche, die bis auf 2 mm an den nasalen Hornhautrand herangehen und bei Blick nach innen die Hornhautgrenze überlagern. — Bei Blick nach unten erscheint die ganze Conjunctiva bulbi von einer schwarzbraunen Schicht belegt. Nach temporal oben geht das schwarzbraune Gewebe, das eine Breite von 6 mm hat, bis in die Hornhaut und scheint sich z. T. in die Hornhautwand hineinzuerstrecken. Auch nach aussen unten befindet sich pigmentiertes Gewebe, in unmittelbarer Nachbarschaft des Limbus, in ringförmiger Ausbreitung, konzentrisch zum Hornhautrand in einer Breite von 4 mm.

Bei Lupenbeleuchtung sieht man, dass sich innen unten und aussen oben das pigmentierte Gewebe in die Hornhaut fortsetzt.

Visus: R. o. Gl. $^{5}/_{7,5}$ + 4,0 D. $^{0,25}/_{0,4}$.

L. o. Gl. $^{5}/_{15}$ + Cyl. 1 D. A. v. 5° i. o. $^{5}/_{7,5}$ p. + 4 D. = Cyl. 1 D. A. v. 5° i. o. $^{0,25}/_{0,4}$ p.

Nach Javal R. Ah. 2 D. regulär.

L. 1 D. reg. Ah. 5° a. o.

Spiegeluntersuchung: Beiderseits Catar. incipiens. Periphere Linsentrübung.

11. X. 1912. Operation:

Exenteratio orbitae, in Lokalanästhesie (Novocain 1%-Adrenalin) Anästhesie sehr gut. [Vergl. Seidel (96a.)] Die Operationswunde wurde dadurch zur Deckung gebracht, dass man die Haut der beiden Lider über ihr durch Suturen vereinigte.

13. X. Beschwerdefrei.

14. X. Etwas Kopfschmerz. 1. Verbandwechsel. Vollständig reizfreies Auge. Dermatol, lockere Gaze.

19. X. Suturen entfernt. Alles gut, völlig reizfrei. Dermatol, lockere Gaze.

24. X. Kleine Binde.

Visus: L. o. Gl. $^5/_{15}$ + 1,0 D. = Cyl. + 0,75 D. A. v. 5° i. o. $^5/_{7,5}$ + 4,0 D. = Cyl. + 0,75 D. A. v. 5° i. o. $^{0,3}/_{0,4}$.

25. X. Entlassung.

Orbitalhöhle vollständig mit Lidhaut gedeckt. Feste Narbe, nicht schmerzhaft. Mit kleiner Binde entlassen.

Der herausgenommene Inhalt der Augenhöhle wurde in Formol gehärtet, dann in steigende Konzentration von Alkohol bis zu 100% gebracht und schliesslich in Celloidin eingebettet. Die Schnitte durch das Präparat liegen in der Sagittalebene und treffen den Bulbus mit den Augenlidern und dem peribulbären Orbitalgewebe. Die Serien reichen von dem nasalen Augenwinkel bis zur Ebene, die durch die Papille geht. Die Schnitte wurden teils nach Gieson, teils mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

In den Schnitten durch den Inhalt der Orbita findet man überall das orbitale Gewebe ganz frei von Geschwulstteilen. Die Muskeln sind intakt, das Fettgewebe ohne Veränderung. Bemerkenswert ist nur die starke Füllung der Gefässe im vorderen Abschnitt,

ferner der Befund, dass die hinteren Ciliargefässe wie die Emissarien der Nerven von pigmentiertem Bindegewebe begleitet sind. Der Sehnerv ist völlig normal.

Auch am inneren Auge ist von einem Eindringen von Geschwulstmassen nichts zu sehen. Die Papille sowie die Membranen sind ganz normal; nur die Netzhaut zeigt in ihrer vorderen Ansatzlinie einige vereinzelte Cysten. Die Linse weist einige wenige Lücken auf, sonst aber keine Veränderung. Der Kammerwinkel ist frei, das Lig. pectinatum normal. Auffallend ist, dass die Pigmentierung derjenigen Teile des inneren Auges, die stets Pigment führen, sehr ausgesprochen verstärkt ist. Die Chorioidea ist im hinteren Bulbusabschnitt stark pigmentiert, und von ihr aus erstrecken sich Pigmentzüge in die Emissarien von Gefässen und Nerven. Die Iris zeigt eine gleichmässige Schicht pigmentierter Zellen an der Oberfläche und Einlagerung vereinzelter Zellen oder Zellgruppen im übrigen Stroma, selbst im Muskel. Die Pigmentlamelle ist von normaler Gestalt, aber auffallend schwarz pigmentiert. Auch an den Ciliarfortsätzen sind auffallend dichte schwarze Pigmentzellen. Auf dem Ciliarkörper findet man hier und da Verdickungen im Pigmentepithel und kolbenförmig nach dem Ciliarkörper zu ausgewachsene Pigmentzellen. Im Ciliarkörper selbst ist ebenfalls netzförmig angeordnetes Pigment zwischen den Muskelfasern zu sehen. Nirgends aber ist im inneren Auge eine geschwulstähnliche Anordnung dieser pigmentierten Zellen zu bemerken.

Der Tumor beschränkt sich also auf die äusseren Hüllen des Bulbus, die Hornhaut und Bindehaut, und zeigt auch schon Übergriffe auf die Lider. Die Sclera selbst ist unberührt von der Geschwulst und von ihr durch teils festes, teils lockeres gefässhaltiges Bindegewebe geschieden, das kein Pigment aufweist.

Die Hornhaut ist in ihrer anatomischen Struktur nicht sehr verändert, bietet aber einen höchst auffallenden Befund. Man findet nämlich überall im Hornhautepithel vereinzelte Pigmentzellen, ohne Zusammenhang mit den Tumormassen, in sonst ganz unverändertem Gewebe. Die Zellen unterscheiden sich in der Form nicht von den anderen Zellen des Hornhautepithels und liegen teils in der oberflächlichen Schicht, teils zwischen den basalen Zellen. Ihre Zahl nimmt zu, je mehr man sich dem Limbus nähert, wo man dann auch einzelne platte pigmentierte Zellen zwischen den Lamellen der Grundsubstanz findet. Eine ganz kurze Strecke weit, vom Limbus nach der Hornhautmitte zu, ist das Epithel durch einen aus Bindegewebe bestehenden Fortsatz des conjunctivalen Tumors von der Membrana Bowmani abgehoben, ohne aber selbst von der Geschwulst angegriffen zu sein. Erst am Limbus selbst zeigt die Hornhaut eine deutliche Veränderung ihrer Struktur. Die obersten Lamellen sind durch den Tumor von ihrer Unterlage abgehoben und bedecken die an die Hornhaut angrenzenden Teile der Geschwulst. Das Epithel ist am Limbus in der ganzen nasalen Hälfte verdickt, zeigt in den oberflächlichen Schichten nesterartige Einschlüsse, während von den tieferen aus zapfenartige Fortsätze sich in die Tiefe erstrecken.

Ausser der Hornhaut sind noch die Augenlider in geringem Grade durch die Geschwulst verändert. Der conjunctivale Überzug beider Lider ist fast durchweg verdickt; man sieht kolbige und schlauchartige Fortsätze sich in die Grundsubstanz erstrecken, so dass zum Teil eine papilläre Beschaffenheit hervortritt. An vielen Stellen sind Becherzellen sichtbar. Die Grundsubstanz der Bindehaut ist mässig bindegewebig verdickt und mit Rundzellen durchsetzt. Die Gefässe zwischen Bindehaut und Tarsus wie zwischen Cutis

und Tarsus sind stark hyperämisch. Im gesamten Epithel finden sich ganz verstreut Gruppen von Pigment, meist in der Basalschicht, ebenso in den tiefen Schichten der Haarzwiebeln, und zwar überall in den Epithelzellen selbst eingelagert. Im übrigen ist der Tarsus frei von Veränderungen, die Drüsen zeigen nichts besonderes.

Wichtig ist noch zu erwähnen, dass an einer Stelle des Oberlides, und zwar in seinem nasalen Drittel, ein Eindringen des Bindehauttumors vom Bulbus her stattgefunden hat und so das Lid mit in die Geschwulst einbezogen hat. Die Beschreibung dieser Stelle erfolgt später im Zusammenhang bei der Darstellung des Verhaltens der Geschwulst selbst.

Betrachten wir nun den Tumor, so haben wir schon erwähnt, dass er einen grossen Teil der Bulbusbindehaut einnimmt und zwar so, dass er seine grösste Entwickelung in der nasalen Hälfte hat und von dort sich nach aussen über die vertikale Mittellinie des Bulbus ausdehnt, die Hornhaut fast allseitig einrahmend. Je nach der Lage, in der wir die sagittalen Schnitte legen, wird uns ein anderes Bild des Tumors geliefert werden.

Die Schnitte, die durch den Bereich der Papille gehen, geben folgendes Bild: Wenn man mit der oberen Übergangsfalte beginnt, so findet man dort das Epithel der Bindehaut ein wenig verdickt, die darunter liegende Grundsubstanz mässig infiltriert. Unmittelbar in der Übergangsfalte finden sich im Epithel einzelne pigmentierte Zellen. Weiterhin nach unten folgen überall im Epithel vereinzelte teils in den oberflächlichen, teils in den mittleren und tiefen Schichten gelegene pigmentierte Zellen. Je weiter man sich der Hornhaut nähert, nimmt der Gehalt an solchen Zellen zu, so dass pigmentfreie Zellen kaum noch gefunden werden.

Es finden sich nun auch einzelne pigmentierte Zellen in der Grundsubstanz vor. Das Epithel nimmt an Dicke zu, man sieht einige schlauchförmige oder breitere Fortsätze sich in die Grundsubstanz hineinerstrecken. Es folgen Stellen, an denen auch der Pigmentgehalt in der Grundsubstanz streckenweise beträchtlich ist. Auf diese verdickte Epithelstelle folgt wieder eine Verdünnung von Epithel und Grundsubstanz, ebendort auch eine Verminderung in der Zahl der Pigmentzellen. Erst dicht am Limbus tritt eine neue Verdickung auf, knotenförmig, die nach hinten von Bindegewebe überdeckt ist. Im Bereich dieses Knotens ist das Epithel mässig verdickt, die Epithelzellen zum Teil deutlich pigmentiert. Vom Epithel gehen schlauchförmige Fortsätze in die Tiefe, die dann zum Teil Hohlräume bilden, in denen pigmenthaltige degenerierte Zellen wie zu einer Kugel zusammengeballt liegen. Unter dem Epithel und zwischen den Fortsätzen liegen einzelne Nester von Knötchen von epitheloiden Zellen mit spärlichem Pigmentgehalt, daneben im Bindegewebe ausserordentlich dicht gelagerte Pigmentzellen, so dass einzelne Partien ganz schwarz aussehen. Zwischen der veränderten Bindehaut und der Sclera liegt mehr oder weniger lockeres Bindegewebe, das frei von Pigment erscheint.

Im unteren Teil der Bindehaut sind die Veränderungen weit geringer. Am unteren Hornhautrand ist die Conjunctiva fast gar nicht verdickt, nur das episclerale Gewebe hat an Dicke zugenommen und ist aufgelockert. Das Epithel am unteren Limbus ist pigmenthaltig und zwar liegen die farbigen Zellen zum Teil nur in seinen tiefen Schichten, an anderen Stellen überall im Epithel. Unter dem Epithel finden sich im Bindegewebe ebenfalls vereinzelt oder gruppenweise Pigmentzellen. Geht man weiter nach unten, so folgt

eine ganz normale Strecke Bindehaut, bis kurz vor der unteren Übergangsfalte plötzlich eine neue Verdickung im Epithel mit Einlagerung pigmentierter Zellen auftritt. Die Grundsubstanz ist mässig infiltriert und weist nur einige nicht scharf abgegrenzte Züge pigmentierter Zellen auf. Nach der Übergangsfalte zu verliert sich die Verdickung und der Pigmentgehalt wieder.

Gehen wir nun nasalwärts, so haben wir dort, wo gerade noch die Hornhaut mitgetroffen ist, folgenden Befund: Am oberen Hornhautrand finden wir wieder die knotenförmige Verdickung, die nun an Grösse zugenommen hat. Der Tumor besteht aus einzelnen fächerartig aneinander gereihten Knoten. Diese Knoten enthalten nahe am Limbus stark pigmentierte Zellen, die einen grossen Kern und viel Protoplasma haben und oft wirbelförmig angeordnet sind. Sie zeigen einen epithelartigen Charakter und zeigen trotz ihrer wirbelförmigen Anordnung in Knoten einen deutlichen Unterschied gegen echte Spindelzellen. Ihr Pigmentgehalt schwankt und ist an einzelnen Stellen recht beträchtlich. Zwischen die einzelnen Knoten, sie voneinander trennend, ragt aus der Tiefe Bindegewebe mit Gefässen hinein. Bei van Gieson-Färbung ist sehr schön zu sehen, wie sich dies Gewebe als Scheidewand zwischen die einzelnen Knötchen erstreckt, ohne in ihr Inneres einzudringen. Etwas entfernter vom Limbus liegen unter der kompakten Schicht wieder Knoten in grösserer Zahl, in denen die Zellen grosse stark gefärbte, runde Kerne und wenig Protoplasma aufweisen, so dass die Kerne dicht gelagert sind. Diese Zellen sind meist nicht pigmentiert; nur am Rand oder zwischen den Zellhaufen finden sich Züge von dichtpigmentierten Zellen. Zwischen den einzelnen Knotenhaufen und hinter ihnen ziehen einige klumpige ausserordentlich stark pigmentierte

Zellzüge hin, die sich deutlich von dem übrigen Gewebe abheben. Die Züge bestehen aus infiltriertem und stark pigmentiertem Bindegewebe. Die Zellen sind rundlich, haben wenig Protoplasma und einen dunkel gefärbten Kern. In diesem Gewebe liegen stärker gefüllte Gefässe, während der eigentliche Tumor sehr gefässarm ist. Das Epithel überzieht in wenigen Lagen den Tumor, enthält auch hier wieder Pigmentzellen und erstreckt sich in Zapfen zwischen die pigmentierten Knoten hinein. Auf das Verhalten des Epithels zu den Zellnestern kommen wir später noch ausführlicher zurück.

Verfolgen wir die Bindehaut von der knotigen Verdickung nach oben zu, so bemerken wir eine Verdünnung der veränderten Bindehaut. Sie besteht hier aus zwei deutlich unterscheidbaren Schichten. Die obere besteht aus epithelioiden Zellen, die schlauchartig angeordnet sind und in wechselnden Mengen Pigment enthalten. Diese Schicht geht ohne Unterbrechung in das Conjunctivalepithel über, das in der oberen Übergangsfalte völlig normalen Charakter zeigt. Bis zur Umschlagstelle hin aber finden sich in dieser allmählich immer dünner werdenden oberen, offenbar verdicktes Epithel vorstellenden Schicht deutliche Pigmentzellen, von unten nach oben an Menge abnehmend. Unter dieser dem Epithel angehörigen Schicht liegt eine zweite, die aus infiltrierter Grundsubstanz besteht und Züge von pigmentierten Zellen enthält, die teils vereinzelt, teils in Gruppen zusammen liegen. Über das Verhältnis dieser Gruppen zu dem pigmentierten Epithel werden wir später zu reden haben. Die Pigmentierung dieser zweiten Schicht nimmt nach oben zu ebenfalls ab und hört kurz vor der Übergangsfalte ganz auf.

Diese so beschriebene geschwulstige Bindehaut ist von der Sclera durch lockeres pigmentfreies Bindegewebe

getrennt. Ebensolches Gewebe zeigt sich zwischen ihr und dem Ansatz der Muskelsehnen. In diesem lockeren Gewebe sind die Gefässe etwas reichlicher entwickelt.

Betrachten wir nun in demselben Schnitte die untere Hälfte der Bindehaut, so finden wir am Limbus keine grosse Veränderung ausser Auflockerung des episcleralen Gewebes und geringer Pigmentierung des Epithels. Bald aber folgt nach unten zu eine beträchtliche Verdickung der Bindehaut, in der man wieder zwei Schichten unterscheiden kann. Die obere steht wieder in unmittelbarem Zusammenhang mit dem conjunctivalen Epithel und stellt also nur eine Verdickung dieses vor. In ihr finden sich schlauchförmig und knotenförmig zusammengelagerte Pigmentzellen epithelartigen Charakters, die sich zum Teil als Zapfen in die tiefere Schicht vorschieben. Der Pigmentgehalt nimmt nach der Übergangsfalte zu schnell ab, die Verdickung etwas langsamer. An der unteren Übergangsfalte hat das Epithel normale Beschaffenheit wiedergewonnen. Die zweite tiefere Lage besteht aus der mit Rundzellen infiltrierten, kernarmen aufgelockerten Grundsubstanz, In ihr finden sich auch Streifen und Gruppen von pigmentierten Zellen der verschiedensten Formen, z. T. spindelförmig, z. T. mehr rundlich, daneben solche mit langen Fortsätzen. Diese Veränderung der Grundsubstanz hört auch vor der Übergangsfalte auf. Feine Fortsätze erstrecken sich von der Grundsubstanz zwischen die Einsenkungen der oberen Schicht. Zwischen dieser Schicht und der Sclera liegt ein mehrfaseriges festes Bindegewebe.

Geht man nasalwärts in der Schnittserie weiter bis zu der Ebene, die gerade die Hornhaut nicht mehr trifft, so erkennt man, dass die Verdickungen der Bindehaut im oberen wie im unteren Abschnitt des Bulbus zugenommen und sich genähert haben, doch aber eine

weniger veränderte Stelle, dem Limbus entsprechend, zwischen sich frei lassen. Die Veränderung beginnt wieder oben dicht an der Übergangsfalte. Anfangs ist das Epithel noch wenig verdickt und die Grundsubstanz nur mässig infiltriert. Hier beginnen bereits Pigmentzellen im Epithel und in der Grundsubstanz, die mit der zunehmenden Verdickung dieser beiden Schichten sich vermehren. Besonders die äussere Schicht nimmt sehr an Dicke zu und zeigt wieder die schlauchförmige Anordnung der epithelioiden Zellen, weiter nach unten wieder die Knotenbildung. Zwischen diese epithelialen Gebilde schiebt sich überall von hinten das infiltrierte Bindegewebe der Grundsubstanz mit seinen dichten Zügen pigmentierter Zellen. Auf der Höhe des Tumors erkennt man einen dünnen Überzug von platten Epithelzellen, in die sich von hinten her zahlreiche Pigmentschläuche einschieben. Weiter nach unten, wo der Tumor an Dicke abnimmt, ist diese Lage nicht mehr abzugrenzen. Im unteren Abschnitt ist auch die äussere pigmenthaltige Schicht mit den epithelialen Zellen stark verdickt. Man hat wieder die schlauchartige Anordnung und das Hineinragen von gefässhaltigem Bindegewebe zwischen die Einsenkungen. Die tiefere Schicht ist infiltriert und pigmenthaltig. An der unteren Übergangsfalte treten wieder normale Verhältnisse auf.

Die Schnitte, die nun nach links folgen, geben das Bild des prominenten Teiles der Geschwulst. Diese pilzförmige Verdickung liegt in der Mitte und drängt sich, gestielt, zwischen den Lidern nach vorne. An der Basis des Stieles beträgt die Höhe 6 mm, am vorderen prominenten Pol 8 mm, seine grösste Entfernung von der Sclera 8 mm. Diese Prominenz geht continuierlich in die conjunctivale Verdickung des oberen und unteren Bulbusabschnittes über. Nach der Karunkel zu nimmt die Prominenz allmählich ab.

Die Bindehaut im oberen und unteren Bulbusabschnitt zeigt wieder die schon vorher beschriebenen pathologischen Veränderungen. Neu tritt in diesen Schnitten eine Verwachsung des Oberlides mit der Conjunctiva auf. Es besteht eine zellige Verbindung, durch die, wie schon bei Beschreibung der Lider erwähnt wurde, die Conjunctiva tarsi superioris mit in die pigmentierte Geschwulstbildung einbezogen ist. Pigmentierte Zapfen gehen durch diese Brücke bis ins Epithel der Conjunctiva tarsi. Nach der Plica semilunaris zu nimmt die Conjunctiva allmählich wieder normale Beschaffenheit an.

Die prominente Stelle selbst besteht aus grösseren Knoten, die sich aus grossen epitheloiden Zellen zusammensetzen. Die Knoten sind meist dicht pigmentiert. Zum Teil zeigen sie Hohlräume, die nasalwärts an Zahl zunehmen, ausgekleidet mit endothelähnlichen Zellen, im Lumen oft pigmentierte und nicht pigmentierte Zellen enthaltend. Andere Hohlräume sind mit einer eiweissartigen Substanz angefüllt. In den Knoten scheinen die Zellen überhaupt lockerer gefügt zu sein. Zwischen die einzelnen Nester schieben sich infiltrierte und pigmentierte Züge von Bindegewebe, das Gefässe in grosser Menge enthält und sich in seinen feinsten Verästelungen bis in die Knoten hinein erstreckt. Die Gefässe sind alle stark gefüllt. An einzelnen Stellen sieht man kleine Hämorrhagien im Tumor. Diese starke Gefässfüllung findet man auch auf der Sclera und dem hinter dem Tumor gelegenen lockeren Bindegewebe. Die Oberfläche des pilzförmigen Tumors zeigt ein mannigfaltiges Aussehen. Am Fusspunkt der Prominenz sieht man das conjunctivale Epithel direkt in die obere Geschwulstlage übergehen. Über diese schiebt sich dann, wohl von der Seite her eine dünne unpigmentierte Epithellage bis auf die Höhe des Tumors. Unter ihr ist eine

dünne Lage feiner Bindegewebsfasern. An der prominentesten Stelle hört es auf und man sieht in der oberen Schicht des Tumors necrotische Stellen und kleinzellige Infiltration, darüber an Stelle des Epithels einen krümlichen Detritus. An einer anderen Stelle sieht man ein flaches Blutcoagulum auf der Tumoroberfläche, in dem sich lymphoide Zellen und Detritus finden und sich in einem Abschnitt ein Hohlraum gebildet hat.

An einigen Stellen haben wir schon darauf verwiesen, dass wir auf das Verhalten des Epithels und der subepithelialen Zellnester noch näher einzugehen haben werden. Während in den Schnitten, die durch die prominenteste Stelle des Tumors geht, das histologische Bild so kompliziert wird, dass man eine genetische Ableitung der einzelnen Tumorbestandteile kaum vornehmen kann, klärt sich das Bild bedeutend, je mehr man dem Rand der Geschwulst sich nähert, den Teilen, die noch nicht durch entzündliche Reizerscheinungen und Zellzerfall das Bild trüben. So findet man in den Schnitten, die durch die Hornhaut gehen, die besten Winke zur genetischen Deutung. Wir haben schon hervorgehoben, dass man beim Verfolgen der Conjunctiva von der oberen Übergangsfalte her ganz normales Epithel findet, hier und da einige Pigmentzellen eingelagert, dass dann dieses Epithel sich allmählich verdickt und pigmentreicher wird, bis es ohne scharfe Grenze in den braunen knotigen Tumor übergeht. Diese Beobachtung kann man in allen Schnitten machen, in der oberen wie in der unteren Hälfte des Bulbus. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erinnern, dass wir ganz verstreut, sowohl in der Bindehaut der Lider, wie in den Haarbälgen massenhaft pigmentierte Zellen in der Basalschicht des Epithels fanden, an Stellen, die sonst gar keine Veränderungen boten und weit vom Tumor entfernt waren.

Das verdickte und pigmentierte Bindehautepithel zeigt nun manche interessante Besonderheiten, die am deutlichsten in dem grossen Knoten dicht am Limbus zu sehen sind. Man bemerkt dort an einigen Stellen, dass vom Epithel aus Zellsäulen in das darunterliegende Tumorgewebe sich einsenken, in der Tiefe dann einen Hohlraum enthalten, in dem dann, wie zu einer Kugel zusammengeballt, grosse epithelartige, dunkel pigmentierte Zellen liegen, häufig in beginnender Degeneration begriffen. In derselben Tiefe wie das Ende dieser Zapfen liegen noch mehrere Gebilde, die ganz ähnlich aussehen, nur keinen Zusammenhang mit dem Epithel zeigen. Verfolgt man diese Bildungen in lückenlosen Serienschnitten, so kann man feststellen, dass alle diese Kugeln sowohl wie die Wände des Hohlraums, in dem sie liegen, mit dem Epithel zusammenhängen und je nachdem, ob die Stiele der Zapfen getroffen sind oder nicht, verschiedene Bilder liefern. — Zwischen diesen Epithelzapfen, dunkler als diese und von ihnen durch Bindegewebe getrennt, liegen Haufen klumpig schwarz pigmentierter Zellen. Hängen nun auch diese mit dem Epithel zusammen? Dies erscheint mir sehr wahrscheinlich, da sich gerade so aussehende Haufen an einigen Stellen im oberflächlich bleibenden Epithel in der Basalschicht finden, andererseits auch an anderen Orten in der tiefsten Stelle der sich einsenkenden Zapfen. Am meisten spricht mir aber für diese Auffassung der Umstand, dass in den Schnitten am Rand des Tumors, d. h. ungefähr im vertikalen Hornhautmeridian sowohl die Zapfenbildung wie die klumpigen Zellhaufen deutlich im Epithel, über dem subepithelialen Bindegewebsstreifen, liegen und an aufeinanderfolgenden Schnitten eine Überbrückung des Bindegewebes durch einen Strang dunkel pigmentierter Zellen zu sehen ist, die sich dann unter dem Bindegewebe flächenhaft ausbreiten. Ein

ganz ähnliches Verhalten findet man an der Stelle zwischen dem Knoten dicht am Limbus und dem höher oben gelegenen. Zwischen beiden erscheint das Epithel normal dick und bis auf einige Pigmentzellen unverändert. Unter diesem Epithel verläuft ein intakter Bindegewebsstreif, darunter aber Züge pigmentierter Zellen parallel zur Oberfläche. Geht man in Serienschnitten diesen nach, so sieht man, dass nach oben plötzlich der Bindegewebsstreif aufhört und die pigmentierten Zellzüge mit dem vorhin schon erwähnten oberen Tumorknoten direkt zusammenhängen. Das Bindegewebe ist an dieser Stelle durchbrochen, ein Zug parallel gestellter epithelartiger Zellen zieht von oben in die Tiefe und geht in diese weiter unten unter dem Bindegewebe gelegene Schichte pigmentierter Zellen über. — Noch andere Bilder sind von Interesse. An drei aufeinanderfolgenden Schnitten sieht man an zwei Stellen von der obersten Epithelschichte ausgehend parallel gestellte Zellsäulen in die Tiefe gehend, dort sich fächerartig verbreitend und in ihren tiefsten Ausläufern dunkel pigmentierte Zellen tragend. Sie gehen dann in die Knoten über, die epithelartige Zellen zeigen, und in der ausführlichen Beschreibung erwähnt wurden. Zu bemerken ist noch, dass man, je mehr man sich der Übergangsfalte nähert, oben und unten massenhaft pigmenthaltige Zellkugeln findet, die dann bei Betrachtung von Serienschnitten sich meist als im Zusammenhang mit dem Epithel stehende Zapfen darstellen. Immer lässt sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen. Ob man daraus schliessen darf, dass da eine vollständige Abschnürung stattgefunden hat, will ich nicht entscheiden.

Zusammenfassung: Aus dem Befund der Präparate ist man berechtigt den Schluss zu ziehen, dass es sich hier um den seltenen Fall eines Melanocarci-

noms handelt. Für die epitheliale Natur der Neubildung sprechen die angeführten Umstände, dass das intakte Bindehautepithel unmittelbar in den Tumorknoten übergeht, ohne dass das subepitheliale Gewebe mehr als durch reaktive entzündliche kleinzellige Infiltration verändert ist. Ferner spricht dafür die Beobachtung der Pigmentherde im Epithel selbst, ferner die Bildung der pigmentierten Epithelzapfen und vor Allem der Nachweis, dass in Serienschnitten ein sehr grosser Teil der subepithelial gelegenen Zellnester einen Zusammenhang mit dem Epithel aufweist. Dass sich bei der Dicke von 20 μ Schnitten dieser Nachweis nicht überall erbringen lässt, spricht doch wohl kaum dagegen. Eine weitere Stütze für die epitheliale Auffassung sehe ich darin, dass an so vielen Stellen, wo nichts von Tumor oder sonstiger pathologischer Veränderung zu sehen ist, sich pigmentierte Zellen im Epithel zeigen, so in der Bindehaut und in den Haarbälgen der Lider wie im Hornhautepithel. Daraus ist wohl der Schluss zu ziehen, dass das ganze Epithel in seiner Anlage abnorm ist und zur Pigmentbildung ungewöhnlich veranlagt ist.

Aus der Anamnese haben wir erfahren, dass vor dem Beginn der Tumorbildung ein pigmentierter Naevus vorhanden war, nicht aber, ob irgend ein auslösendes Moment die Tumorbildung angeregt hat.

Das Wachstum des Tumors ist nach den Angaben als sehr rasch zu bezeichnen. Auffallend ist vor Allem die sehr grosse flächenhafte Ausbreitung fast über den ganzen Bulbus, im Gegensatz zu der sehr geringen Tiefenentfaltung. Ist doch an vielen Stellen kaum die direkt unter dem Epithel liegende Bindegewebslage ergriffen. Diese Art der Ausbreitung lässt sich auch am ehesten durch eine epitheliale Entstehung der Geschwulst verstehen. — Dass es bei dieser oberflächlichen

Entwickelung zu einem Symblepharon und an manchen Stellen zu Ulceration und Necrose gekommen ist, hat nichts Verwunderliches.

Die Existenz solcher echter Melanocarcinome ist oft und heftig bestritten worden. Dennoch fanden sich in der Literatur einige sichere Angaben über pigmentierte Geschwülste epithelialer Abkunft. So führt v. Graefe (36) einen Fall von Hornhauttumor an, den Virchow als Cancroid ansprach. Ähnliche Fälle bringen Schmied (101) und Boulai (8). Der Tumor am Hornhautrand, den Hirschberg (48) beschreibt, wird ebenfalls als pigmentiertes Carcinom hingestellt, einmal, weil die gleichzeitig vorhandenen Pigmentflecke der Conjunctiva, die als Metastasen gedeutet werden, vorwiegend Veränderungen des Epithels, in Verdickung und intracellulärer Pigmentierung bestehend, aufweisen, während das subepitheliale Gewebe fast gar nicht alteriert ist, zweitens weil im Haupttumor die Hauptmasse der pigmentierten epithelioiden Zellen alveolär angeordnet ist. Ob aber diese Gewebsanordnung ein sicheres Zeichen für den epithelialen Ursprung der Geschwulst vorstellt, ist doch nicht ganz sicher. — In der nichtophthalmologischen Literatur fand ich einen ausgesprochenen Fall von pigmentiertem Epitheliom in der Dissertation von Koch (61). Er beschreibt einen Tumor des Ohres, bei dem vielfach Zapfen pigmentierter epitheloider Zellen gefunden werden, die tief ins Bindegewebe hinabreichen, manchmal Hornperlen enthaltend, oft aber einen deutlichen Zusammenhang mit dem Deckepithel erkennen lassen. Greeff (37) spricht in seiner Pathologischen Anatomie des Auges davon, dass „nicht ganz selten echte Carcinome der Conjunctiva pigmentiert sind“. Ebenso gibt Borst (7) in Aschoffs Lehrbuch zu, dass es „echte melanotische Krebse gibt, die in sehr deutlicher Weise von pigmentiertem Epithel ihren Aus-

gang nehmen". In die Reihe dieser Tumoren wäre also auch unser Fall zu rechnen, da auch er unzweifelhaft von pigmentiertem Epithel seinen Ausgang nimmt.

Die Frage nach der histogenetischen Einreihung der melanotischen Tumoren ist angesichts der Häufigkeit ihrer Entstehung aus Naevi pigmentosi stets mit der Frage nach deren Wesen und Ursprungsgewebe in Zusammenhang gebracht worden. Ein wie langer und heftiger Kampf über die Frage der Natur der Naevi besteht, ist ja allgemein bekannt. Es stehen sich verschiedene Theorien gegenüber, die epitheliale von Unna (117), der viele Autoren beipflichten, die Recklinghausen'sche (93), die die Naevi vom Endothel ableitet, der sich u. A. Delbanco (22), Lagrange (67), Löwenbach (68) anschliessen, ferner die von Ribbert (96), der die Chromatophoren als die Mutterzellen ansieht und die von Venneman (120), der als Ausgangspunkt intraepitheliale Zellen der Nervenendapparate ansieht. — Als Hauptstütze für die epitheliale Abkunft der Naevi werden Bilder angeführt, wo pigmentierte Epithelzapfen in die Tiefe wuchern, bei denen der Stiel, durch den sie mit dem Epithel zusammenhängen, bereits sehr dünn oder schon im Zerfall begriffen ist, an anderen Stellen Haufen ganz ähnlich aussehender Zellen schon vollkommen subepithelial liegen und also das vollständige Stadium der Abschnürung zeigte, die bei jenen gerade im Beginn ist. Lässt sich in einem Präparat nirgends deutlich der Zusammenhang solcher subepithelialer Naevushaufen mit dem Epithel nachweisen, so ist die Natur der Naevuszellen mindestens zweifelhaft. Aus diesem Grunde erkennt Axenfeld (2) die Fälle nicht als sichere Carcinome an, die Panas (89) in seinem grossen Werk ausführlich beschreibt und als solche anspricht. Er lässt aber die Frage offen, ob es nicht doch Naevi

oder melanotische Tumoren epithelialer Abkunft geben könne. — Aus der letzten Zeit ist eine ausführliche Arbeit von Wolfrum (129) zu erwähnen, der die Verhältnisse für die Naevi untersucht hat. Er hat an zahlreichen Präparaten in Serienschnitten seine Beobachtungen gemacht und vielfach ähnliche Bilder gefunden, wie wir in den Schnitten unseres Falles, so z. B. massenhaft pigmentierte epitheliale Zapfen in die Tiefe gehend, die dann unten einen Hohlraum enthielten, in dem pigmentierte epitheliale Zellen, schon in beginnendem Zerfall, kugelig zusammengeklumpt lagen, ganz so wie wir sie in den Schnitten durch den Knoten am oberen Hornhautrand fanden. Ferner gibt er an, dass er Bilder gesehen hat, wo die den Hohlraum umgebenden Epithelschichten in Auflösung begriffen sind und so das pigmentierte Zellnest freigeben, so dass es dann unten im subepithelialen Gewebe liegt. Solche Bilder haben wir nicht beobachten können; es ist aber auch zu berücksichtigen, dass es sich bei uns ja nicht um einen Naevus, sondern um einen ausgesprochenen Tumor handelt. — Von Wolfrum (128) stammen ferner Beobachtungen über beginnende Carcinombildung an der Conjunctiva, bei denen er auch Abschnürungen von Epithelzellen in die Tiefe hervorhebt und erwähnt, dass „Neubildungen rein epithelialer Natur ihre Eigenart verlieren, sich pigmentieren und alle möglichen Formen bis zu Spindelzellen annehmen können, so dass sie von Melanosarkomen nicht zu unterscheiden sind". Dieser Formveränderung zu Spindelzellen sind auch wir in den Nestern auf der Höhe des Tumors vielfach begegnet. Während manche Autoren dafür metaplastische Vorgänge annehmen, so z. B. Kronmayer, machen andere wie auch Wolfrum mechanische Verhältnisse dafür verantwortlich. Für letztere Auffassung lässt

sich auch anführen, dass man zwischen diesen auffallend viel Protoplasma enthaltenden Spindelzellen keine Bindegewebsfasern nachweisen kann, ferner der Umstand, dass Zellen von sicher epithelialer Abkunft, so z. B. in den unteren Schichten der Cancroidzapfen und um die Hornperlen herum, alle möglichen Formen bis zur ausgesprochenen plattgedrückten Spindelzellen-Form annehmen können. Auch Marchand (80) gibt an, dass die Epithelzellen, in die Tiefe verlagert, oft andere Formen annehmen können, ohne zu Bindegewebszellen zu werden, sondern meint, sie seien Geschwulstzellen sui generis. Gegen die metaplastische Erklärung spricht sich auch Dalla Favera (24) aus und befürwortet die Umwandlung auf mechanischem Wege. — Ausführliche Beschreibungen ähnlicher Bilder wie die Wolfrums von Epithelzapfenbildung und von Abschnürung epithelialer Zellen geben die Arbeiten von Ravenna (95), Abesser (3), Dalla Favera (24), Aurand (4) und Berthold (12), die sich damit ebenfalls der epithelialen Theorie anschliessen, gerade so wie das 1901 Waldeyer, Orth und Aschoff taten.

Neben den Zapfen- und Abschnürungsbildern wurde als weitere Stütze für die epitheliale Theorie der Umstand angesehen, dass man häufig Bilder findet, wo Naevushaufen direkt im Epithel oder in epithelialen Zapfen sich finden, ohne Zusammenhang mit subepithelialen Nestern, ja z. B. bei Hirschberg (48) und in einem von Wolfrums Fällen an Stellen, wo subepithelial überhaupt keine Veränderung aufzuweisen ist. Dies entspricht ganz manchen oben erwähnten Bildern in unseren Präparaten, wo, besonders nahe den beiden Übergangsfalten, die Veränderungen geschwulstiger Art nur im Epithel liegen und das darunterliegende Gewebe vollkommen frei lassen. Ebenso wie Wolfrum gibt auch Abesser (3) an, dass in vielen Fällen von

beginnendem Naevus pigmentierte Zellen in den Epithelzapfen liegen, ohne Veränderungen im Corium, eine Angabe, deren Möglichkeit Ribbert (96) abweist. Man erkennt aus den Ausführungen der erwähnten Autoren, dass es zum mindesten Naevi geben kann, die rein epithelial beginnen. Damit ist natürlich in vielen Fällen eine bindegewebige Entstehung nicht auszuschliessen.

Im Anschluss an das Vorkommen von Neavusnestern und pigmentierten Zellen im Epithel möchten wir noch die Frage erörtern, was ein abnormer Pigmentgehalt des Epithels überhaupt zu besagen hat. Sobald man Neavusnester im subepithelialen Gewebe findet, bedeutet eine Pigmentierung des benachbarten Epithels nicht viel und kann durch Zelleneinwanderung oder Diffusion von Farbstoff zu Stande gekommen sein und ist für die Beantwortung genetischer Fragen nicht zu verwerten. Vorkommen derartiger Pigmentierungen gibt Axenfeld (2) an, ebenso Port (90), Giulini (39) und Schieck (104). Findet man aber sonst Pigmentierungen im Epithel, so ist das beim Europäer als Bildungsanomalie aufzufassen, während sie nach Franz (33) bei den Säugetieren und den dunklen Menschenrassen die Regel sind und sich bei diesen am stärksten am Corneallimbus finden. Fischer (32) bestätigt dies für den Menschen und hebt ausdrücklich hervor, dass das Pigment in solchen Fällen innerhalb normaler Epithelzellen liegt und zwar meist in den basalen Schichten an den physiologischen Einsenkungen am Limbus. Auch bemerkt er, dass die Lidspalte eine besondere Neigung zur Pigmententfaltung besitze und weist zur Erklärung auf den Einfluss des Lichtes hin. Mit dieser Beobachtung steht auch, wie schon anfangs erwähnt, die Häufigkeit melanotischer Limbustumoren in gutem Einklang. Dass auch andere Reize die ge-

schwulstartige Entartung derartiger Epithelanomalien bewirken können, scheint aus den Beobachtungen Steiners (106) hervorzugehen, der Pigmentfleckenwucherung bei zwei Malayen fand, die an Trachom litten. — Dass es sich in unserem Fall auch um eine Pigmentanomalie als Grundlage für die Tumorentwickelung handelt, geht aus den oben erwähnten Tatsachen hervor, dass der Tumorbildung ein Pigmentfleck vorausgegangen sei und dass man jetzt noch, entfernt vom Tumor, an den verschiedensten Stellen des Epithels vielfach Pigmentzellen in der Basalschicht findet. Was nun die maligne Entartung einer solchen Stelle ausgelöst hat, ist uns unbekannt; auffallend ist aber wieder, dass sie bei Vorhandensein so vieler Pigmentherde auch hier gerade am Limbus und an diesem wieder gerade in der Lidspaltenzone eingesetzt hat. Ähnliche diffuse Pigmentierungen an tumorfreien Stellen finden wir bei Fuchs (35) und Köllner (60) erwähnt.

Ein dritter Fall eines pigmentierten conjunctivalen Tumors kam bei uns zur Beobachtung:

Aufnahme am 25. IX. 1913.

Albert St., 11 J., Landwirtssohn.

Anamnese: Nach Angaben der Mutter war Pat. nie krank. Am 27. III. 1913 war er in der hiesigen Ambulanz, wo die Diagnose gestellt wurde: Blepharoconjunctivitis. Links Neavus pigmentosus limbi. Im Frühjahr soll nach Angabe der Mutter der Neavus schon dicker geworden sein, im Sommer sei er zurückgegangen, um jetzt wieder grösser zu werden. Am 20. IX. soll er erbsengross gewesen sein. Seit dem März soll das Auge nicht behandelt und nicht verletzt worden sein.

Status praeseus: R. mässige Conjunctivitis, sonst äusserlich normal. Cornea klar, Pupille mittelweit, reagiert gut. Vis.: o. Gl. $^{5}/_{7,5}$; $^{0,25}/_{0,4}$.

Linkes Auge: Mittelstarke Conjunctivitis und ciliarer Reizzustand. Auge frei geöffnet. — Im temporalen Lidspaltenbezirk sitzt zu $^1/_4$ der Cornea aufsitzend, zu $^3/_4$ auf der Bindehaut fussend ein erbsengrosser lappiger beweglicher Tumor, der platt gedrückt auf dem unteren Lidrand mit seinem frei hängenden Teil reitet. Etwa $^1/_2$ mm vom Limbus ist, temporal, oberhalb des Tumors, ein kleiner schwarzer Pigmentfleck. Die Farbe des Tumors selbst ist graurötlich, besonders an der Anheftungsstelle. Bei auffallendem Licht sind die Randpartien der Geschwulst durchscheinend, im Übrigen nicht durchsichtig, etwas schwärzlich. Unten temporalwärts ziehen ca. vier starke conjunctivale Gefässe zum Tumor. Die Cornea ist nasal von der Ansatzstelle leicht getrübt, etwas infiltriert. Im inneren Lidwinkel etwas Absonderung.

Vis.: o. Gl. $^5/_{7,5}$; $^{0,3}/_{0,4}$, Ophth. o. B.

26. IX. Operation: Abtragung des Tumors. Cauterisation der Wundfläche. Zwei Suturen. (Nov. Adr.)

30. IX. Suturen entfernt. Kleine Binde.

9. X. 7 Minuten mit Mesothorium 2 mg-Stunde bestrahlt (Samariterhaus).

10. X. Vis.: L. o. Gl. $^5/_{7,5}$. 2. Mesothorium-Bestrahlung 2 mg-Stunde unfiltriert, direkt. Danach geringe conjunctivale Reizung.

13. X. 3. Mesothorium-Bestrahlung 10 mg 20 min.= 3,3 mg-Stunden, filtriert. Das Präparat wurde auf das geschlossene Lid aufgelegt.

14. X. 4. Mesothorium-Bestrahlung $^1/_4$ Stunde. Vis.: R. $^5/_{7,5}$, L. $^5/_{7,5}$. Ophth. o. B.

15. X. 5. Mesothorium-Bestrahlung $^1/_2$ Stunde.

16. X. L. etwas Reizzustand, sonst unverändert. An der Stelle des Tumorsitzes noch dellenförmige Vertiefung, epithelialisiert.

18. X. 6. Mesothorium-Bestrahlung $^1/_2$ Stunde. Die Filtration durch eine 2—3 mm dicke Blei-Prothese (also nur X-Strahlen). Bis jetzt 60 mg-Stunden bestrahlt.

22. X. Vis.: L. $^5/_{7,5}$. Ophth. o. B. Conjunctiva tarsi ziemlich heftig gerötet, ebenso die Lidränder, Bulbus reizfrei. Entlassung.

5. XI. L. am Ober- und Unterlid scharf abgesetzte Hautrötung, oben dicht am Lidrand kleine Hautpustel. Augen frei geöffnet, epibulbäre Venen temporal weit. Stelle des Tumorsitzes leicht verdickt, hellgrau sulzig, keine Pigmentierung. Vis.: R. o. Gl. $^5/_{7,5}$ p. + cyl. 1,5 D. A. v. $^5/_5$. Lichtsinn o. B. L. o. Gl. $^5/_{7,5}$ p. + cyl. 1,5 D. A. v. $^5/_5$. Ophth. o. B.

19. XI. Lidrötung verschwunden.

3. XI. Status idem.

Dies der Verlauf bis zum Abschluss der Arbeit.

Das gewonnene Präparat wurde in Formol gehärtet, dann in steigende Konzentration von Alkohol bis zu 100% gebracht, darauf in Celloidin fixiert. Von den angelegten Serienschnitten wurde eine Anzahl mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und mikroskopisch untersucht.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte gibt folgenden Befund: In allen Präparaten findet man durchweg das gesamte Epithel verändert. Fast überall ist es verdickt und zeigt eine Veränderung der Zellen, die darin besteht, dass sie äusserst polymorphe Kerne besitzen, die zum Teil sehr schlecht färbbar sind, dass sie oft mehrere Kerne enthalten, daneben manchmal Vakuolen. Auch Bilder von Mitosen sind gar nicht selten, ebenso Bilder von stark vergrösserten Zellen mit grossen kompliziert gebauten Kernen und mit Vakuolen. In den Epithelzellen sieht man hier und da braune Pigmentkörnchen eingelagert, teils dicht um den Kern herum, teils in den Randpartien des Protoplasmas. Zu stärkeren Pigmentanhäufungen in den oberflächlichen Epithellagen kommt es nirgends.

Von diesem veränderten Epithel aus gehen nun zahllose breitere und schmälere Zapfen von Epithel in die Grundsubstanz des Tumors hinein, sich kreuz und quer verflechtend. Sie bestehen alle aus diesen hellen, z. T. stark degenerierten Epithelzellen, enthalten in sich z. T. völlig aufgelöste Zellen, wo nur noch Teile von Kernen sichtbar sind, z. T. deutliche zu Hornperlen umgewandelte Epithelzellenhaufen. In den Zellen der Zapfen finden sich gerade so wie in denen der oberen Epithelschichten Pigmentkörnchen diffus verstreut. Nur an einzelnen Stellen, besonders im oberen Abschnitt des Tumors und im Zentrum befinden sich grössere Pigmentanhäufungen, dieselben, die schon makroskopisch sichtbar waren. Zwischen den hellen Zapfen liegen Stränge von etwas dunkler gefärbten grossen epitheloiden Zellen. Die Wucherung dieser Epithelzapfen und -Stränge erstreckt sich bis an und stellenweise in das episclerale Bindegewebe, ebenso die Pigmentierung. Die Vascularisation des Tumors ist mässig; man findet einige Gefässdurchschnitte in den Präparaten.

Zusammenfassung: Es handelt sich um ein ausgesprochenes beginnendes Carcinom mit Pigmentierung, das laut Anamnese im Laufe eines halben Jahres aus einem stecknadelkopfgrossen Pigmentfleck zu einem erbsengrossen Tumor herangewachsen ist. Interessant ist erstens die sicher carcinomatöse Natur, die aus dem Vorhandensein von infiltrativ wachsenden Epithelzapfen und der Hornkugelbildung hervorgeht, zweitens, dass trotz genauer Nachfrage von irgend einer Beeinflussung des Naevus durch Behandlung oder Trauma in der Zeit vom März bis September nichts zu erfahren ist, man also ein spontanes Wachstum annehmen muss. —

Aus den Untersuchungen dieser drei Fälle ersieht man, dass die beiden zuletzt beschriebenen Tumoren in hervorragender Weise die Merkmale des auf vor-

handener Pigmentanomalie erwachsenen Melanocarcinoms aufweisen. Wenn wir sie mit dem an erster Stelle beschriebenen Sarkom vergleichen, so erhellt ohne Weiteres, dass es sich um zwei ganz verschiedene Arten von Tumoren handelt. Während im ersten Fall eine typische, im subepithelialen Gewebe liegende Spindelzellengeschwulst vorlag, bei der das Epithel fast ganz intakt über den Knoten wegzog, haben wir in den beiden anderen Fällen die pathologischen Veränderungen vor Allem im Epithel gelegen und nur an einzelnen Stellen in die Bindegewebsschicht hineinwuchernd. Ohne aus diesen Befunden von zwei grundverschiedenen Arten von melanotischen Tumoren irgend welche Schlüsse auf die Theorie der Naevi zu ziehen, lässt sich jedenfalls die wichtige Tatsache feststellen, dass es, neben den häufigen Melanosarkomen und ohne sich klinisch von ihnen zu unterscheiden, auch sicher echte Melanocarcinome der Conjunctiva bulbi gibt.

Diese Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik in Heidelberg unter Leitung von Herrn Geheimrat Wagenmann angefertigt, dem ich an dieser Stelle für seine allzeit freundliche Unterstützung meinen wärmsten Dank aussprechen möchte.

Literatur-Verzeichnis.

1. Axenfeld, Lehrb. d. Augenheilk. Jena 1913.
2. Axenfeld in Lubarsch-Ostertag: Ergebn. d. allg. Pathol. u. path. Anat. d. Auges. Wiesbaden 1910.
3. Abesser, Über Herkunft u. Bedeutung der in sogen. Naevi d. Haut vorkommenden Zellhaufen. Virch. Arch. 1901, Bd. 166, S. 40.
4. Aurand, Epithélioma de la caroncule. Rev. génér. d'Ophtalmol. 1908.
5. Armaignac, Naevus pigmentaire de la conjonctive. Ann. d'ocul., T. CXV, p. 128.
6. Alt, Some interesting tumors. Americ. Journal of ophthalmol. 1909, p. 9.
7. Borst in Aschoff: Lehrb. d. Pathol. Anat. I. Jena 1911.
8. Boulai, Le carcinome mélanique. Clinique ophtalmolog., p. 323.
9. Bergmeister, Melanosarkom d. Bindehaut. Zeitschr. f. Augenheilkunde, XXV, p. 494.
10. Bull u. Gade, Über melanotische Tumoren des Auges. Arch. f. Augenheilk., XXI, S. 344.
11. Bergmeister, Primäres Melanosarkom der Bindehaut. K. K. Gesellsch. d. Ärzte 1910, S. 1316.
12. Berthold, Zur Casuistik der an der Hornhautgrenze vorkommenden Carcinome und Sarkome. Arch. f. Ophth., Bd. XIV, 3, S. 149.
13. Braunschweig, Melanosarkom der Conjunctiva. Münchn. mediz. Wochenschr. 1905, S. 673.
14. De Bernardini, Melanosarcoma della plica semilunare. Annali di Ottalmologia e Lavori della Clinica oculistica di Napoli, XXXI, p. 207.
15. De Bernardini, Mel. Sarc. della caroncula lagrimale. Ibid., p. 531.
16. De Bernardini, Mel. Sarc. epibulb. Ibid., XXX, p. 248.
17. Berl, Zur Geschwulstbildung an der Caruncula lacrimalis. Deutschm. Beitr., Heft 47, S. 63.
18. Baker, Melanotic sarcoma of the conjunctiva. Ophth. Rev. 1898 p. 89.

19. Callan, Melanotic sarcoma of the eyeball, orbit and liver. Reports of the New-York Eye and Ear Informary 1901.
20. Chevalier, Une observation de sarcome alvéolaire de la conjonctive. Soc. franç. d'opht. 1907.
21. Clegg and Hall, Epibulb. melan. sarcoma. Lancet 1904, Sept.
22. Delbanco, Epithelialer Naevus. Monatshefte f. prakt. Dermatol., XXII, 1896, Nr. 3.
23. Demiéville, Über die Pigmentflecke der Haut. Virch. Arch., Bd. 81, S. 333.
24. Dalla Favera, Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigment Naevi. Zieglers Beitr., Bd. 43, 1.
25. Dor, Tumeur mélanique du limbe cornéen. Rev. génér. d'ophth. 1908, p. 276.
26. Degering, Ein Fall von epibulbärem Melanosarkom. Inaug.-Diss. Jena 1900.
27. Dupraz, Un cas bien rare de mélanosarcome de l'œil. Rev. génér. d'ophth. 1899, p. 27.
28. Doyne, Two peculiar cases of melanotic sarcoma of the conjunctiva. Lancet. July 1903
29. Ehrmann, Die melanot. Pigmente und die Pigment bildenden Zellen. Biblioth. med. Abt. D, II., H. 6, 1896.
30. Enslin, Ein Fall von Melanosarkom des Unterlides. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., XLII, Bd. II, S. 109.
31. Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde 1913.
32. Fischer, Über Pigmentbildung in der Conjunctiva. Verhandl. d. anat. Ges. Freiburg 1905.
33. Franz, Vergleichende mikroskop. Anatomie der Wirbeltiere. Sehorgan. Fischer, Jena 1913.
34. Forster, Ein Fall pathologischer Pigmentbildung der Conjunctiva. Festschrift z. 50 jähr. Bestehen d. ärztl. Vereins in Nürnberg 1902.
35. Fuchs, Über das Pterygium. v. Graefes Arch., Bd. 38, 2.
36. v. Graefe, Melanot. Tumor der Hornhaut. Arch. f. Augenheilk., Bd. VII, 2, S. 10.
37. Greeff, Patholog. Anatomie d. Auges, S. 93.
38. Green, Über naevi pigmentosi und deren Beziehung zum Melanosarkom. Virch. Arch., B. 134.
39. Giulini, Beitrag zur Kenntnis der Melanosarkome der Bindehaut. Inaug.-Diss. Würzburg 1885.
40. Gonin, Sarcome pigmenté de la cornée. Zieglers Beitr., Bd. 24.
41. Green and Erwing, Case of melanosarcoma of conjunctiva and cornea. Transact. of the Americ. ophthalm. Soc. 34th meeting 1898, p. 374.

42. Griffith, Case of sarcoma of the upper conjunctiva. Ophth. Rev. 1900, p. 22.
43. Gagarin, Sarcom der Conjunctiva. Wratsch, XXI, S. 23.
44. Ginsberg, Leukosarkoma epibulbare. Westn. Ophth. 1905, p. 557.
45. Gross, Primary epibulbar melanosarcoma. Ophth. Record 1908, p. 501.
46. Heyder, Zwei Fälle von epibulb. Carcinom. Arch. f. Augenheilk. 1887, XVII, S. 294.
47. Hochheim, Zwei Fälle von melanot. epibulb. Sarkomen mit auffallender Pigmentierung d. Cornealepithels. Zeitschr. f. Augenheilkunde, VI, S. 389.
48. Hirschberg, Melanocarcinom. Virch. Arch., Bd. 51.
49. Hartmann, Beitrag zur Kenntnis der epibulb. Carcinome. Inaug.-Diss. Kiel 1892.
50. Heerfordt, Bemerkungen über d. malignen epibulbären Tumoren. Hospitalstidende Kopenhagen 1906, S. 601.
51. Hessberg, Vorstellung e. eigenartigen subconjunctivalen Hämatoms. Arch. f. Augenheilk., Bd. LXIV, S. 303.
52. Jessop, A case of recurrent melanotic sarcoma of the conjunctiva. Ophth. Rev. 1910, p. 383.
53. Jessop, Recurrence of sarcoma at the limbus. Transact. of the United Kingdom, XXVIII, 1908, p. 40.
54. Jackson, Epibulbar carcinoma. Ophth. Record 1906, p. 186.
55. Joerss, Ein Fall von subconjunct. epibulb. Sarkom. Deutschmanns Beitr., Heft XXX, S. 27.
56. Jessop, Sudden severe haemorrhage from the conjunctival surface of the lid. Ophth. Rev. 1897, p. 158.
57. Jessop, Epibulbar tumor. Ophth. Rev. 1904, p. 116.
58. Kellermann, Recidiv e. epib. Mel. Sarkom. Zeitschr. f. Augenheilkunde, XX, S. 403.
59. Küsel, Beitrag zur Kenntnis der Pigmentflecke der Bindehaut. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., XLV, 1907, S. 65.
60. Köllner, Über Pigmentierung von Bindehaut u. Hornhaut. Berl. ophth. Ges. Dez. 1909.
61. Koch, Die bösartigen Tumoren des Ohres. Inaug.-Diss. Würzburg 1893.
62. Köppen, Melanosarkom der Bindehaut. Inaug.-Diss. Halle 1898.
63. Krautner, Über e. Fall von Leukosarkom d. epibulb. Gewebes. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1900, S. 767.
64. Kurz, Über das episclerale Melanosarkom. Inaug.-Diss. Tübingen 1905.
65. Kraft, Epibulb. Sarkom mit Kontaktmetastasen. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 275.

66. Kawka, Über Melanosarkome. Inaug.-Diss. Berlin 1883.
67. Lagrange, Traité des tumeurs de l'œil. Paris 1893. S. 156 etc.
68. Loewenbach, Beitrag zur Histiogenese der weichen Naevi. Virch. Arch., Bd. 157, S. 485.
69. Larass, Beitrag z. Kenntnis d. melan. Neubildungen in Lubarsch : Arb. a. d. pathol.-anat. Institut Posen. Wiesbaden 1901. S. 67.
70. Ludwig, Melanosarkom d. Carunc. lacrim. Inaug.-Diss. Leipzig 1902.
71. Loewenthal, Zusammenhang von Trauma und Tumor. Arch. f. klin. Chir., XLIX, 1.
72. Lauber, Ein diffuses Melanosarkom d. Bindehaut. Zeitschr. f. Augenheilk., XIX, S. 132.
73. Loktew, Ophthalm. Beobachtungen. Westn. Ophth., XXVI, S. 227.
74. Lehmann, Episclerales Sarkom. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 195.
75. Lafon et Villemonte, Sarcome mélanique du limbe cornéen. Rev. génér. d'opht. 1906, p. 114.
76. Lapersonne et Curtis, A propos d'une tumeur sarcomateuse du limbe cornéen. Arch. d'Opht., XVII, S. 757.
77. Lawford, Melanotic sarcoma of the conjunctiva. Ophth. Rev. 1901, p. 238.
78. Manz, Über e. melanot. Geschwulst d. Hornhaut. Arch. f. Opht., XVII, 2, S. 205.
79. Menacho, Melanosis des Auges u. multiple melan. epibulb. Neubildungen des linken Auges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905, S. 357.
80. Marchand, Verhandlungen der Deutschen Pathol. Ges. München 1899. S. 84.
81. Del Monte, Sarcoma melanotico dell lembo diffuso alla cornea. Annali di ottalmol. e Lavori della Clinica occulistica di Napoli, XXXII, p. 767.
82. Del Monte, Su di un case di sarcoma della conjunctiva. Ibid. XXXVII, p. 877.
83. Del Monte, Sarcoma della conjunctiva. XIX. Congr. dell'Assoc. Ottalm. Ital. Parma 1907.
84. Morgano, Su di un case di carcoma melanotico del lembo. XIX. Congr. dell'Assoc. Ottalm. Ital. Parma 1907.
85. Morgano, Osservazione anatomo-pathologica sopra un case di sarcoma melanotico del lembo etc. La Clinica oculist. Dic. 1908.
86. v. Münsterer, Casuist. Beiträge z. Kenntnis der präcornealen u. conjunct. melanot. Neubildungen. Inaug.-Diss. Halle 1872.
87. Noyes, Ein Fall von melan. Epithelialkrebs auf der Oberfläche des Auges. Arch. f. Augenheilk. 1880, IX, S. 127.

88. Pergens, Les dépôts pigmentaires dans la conjonctive des nègres. Ann. d'oculist., T. CXX, p. 42.
89. Panas, Traité des maladies des yeux. Paris II, p. 284.
90. Post, Über normale u. pathol. Pigmentbildung d. Oberhautgebilde. Virch. Arch., B. 135, S. 479.
91. Panas et Rémy, Anatomie pathologique de l'œil. Paris 1879.
92. Parker, Pigmented sarcomata of the conjunctiva. Ophth. Record 1909, p. 86.
93. v. Recklinghausen, Über d. multiplen Fibrome d. Haut. 1882.
94. Rumschewitsch, Zur Onkologie der Conjunctiva. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 29, 1891.
95. Ravenna, Beitrag zur Histiogenese d. melanot. Hautgeschwülste. Virch. Arch., Bd. 171, S. 79.
96. Ribbert, Über die Melanosarkome. Zieglers Beitr., Bd. XXI.
97. Rschanitzin, Zur Kenntnis der Rundzellen-Leukosarkome. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. XLVII, 2, S. 167.
98. Roy, Volumineux sarcome de la conjonctive palpébrale. Ann. d'oculist., T. CXL, p. 338.
99. Rabinowitsch, Sarkom Recidiv d. Conjunct. bulbi. Sitzung d. ophth. Ges. Odessa 1908, Dezember.
100. Reis, Primärer Hornhaut-Tumor. Bericht über d. 35. Versammlg. d. ophth. Ges. Heidelberg 1908. S. 322.
101. Schmied, Beitrag zur Kenntnis der Cornealtumoren. Arch. f. Ophth., B. 18, 2, S. 120.
102. Seidel, Über Anwendung d. Lokalanästhesie bei Exenteratio orbitae. Arch. f. Ophth., Bd. 84, 1.
103. Schultze, Zwei bemerkenswerte Fälle von melan. Sarkom d. Conjunctiva. Monatsbl. f. Augenheilk., Jan. 1894.
104. Schieck, Über korrespondierende Geschwülste im Bereich des Bindehautsackes. Zieglers Beitr., Bd. 47, S. 178.
105. Sgrosso, Sul cilindroma e sul cancro melanotico della caruncola lagrimale. Annali di Ottalmol., Bd. XVIII.
106. Steiner, Pigmentflecke d. Hornhaut. Zentralbl. f. prakt. Augenheilkunde 1905, p. 293.
107. Sudakewitsch, Zur Histiogenesa d. weichen Naevi. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 58, 1901.
108. Steffan, Cornealtumor. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Aug. 1864. S. 85.
109. Saemisch in Graefe-Saemischs Handbuch: Erkrankungen der Conjunctiva.
110. Szulislawski, Über d. Auftreten multipler Neubildungen der Hornhaut u. Bindehaut. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 1897, S. 301.

111. Strouse, Sarkom des Corneal-Limbus. Arch. f. Augenheilk., XXXVII, S. 273.
112. Spéville, Sarcome mélanique du globe oculaire. Receuil d'opht. 1909, p. 12.
113. Schulek, Melanosarkom der Plica semilunaris. Versamlg. d. ophth. Gesellsch. Budapest 1905. S. 353.
114. Schwitzer, Ein Fall von Melanosis conjunctivae. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 14, S. 351.
115. v. Sicherer, Ein epibulb. pigmentiertes Sarkom. Zeitschr. f. Augenheilk., XVII, S. 428.
116. Tertsch, Circumscriptes Melanom d. Conjunctiva. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. XIX, S. 383.
117. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten.
118. Ulbrich, Die natürlichen Pigmentflecke u. d. Pigmenttumoren der Conjunctiva. Zeitschr. f. Heilk., Abt. f. Chir. 1904.
119. Ulbrich, Beiträge zur Onkologie der Bindehaut. Ophthalmol. Klinik Nr. 7.
120. Venneman, Quelle est la nature du cancer mélanique de la conjonctive? Arch. d'Ophth. 1898, S. 365.
121. Veasey, Primäres Sarkom d. Caruncula lacrymalis. Arch. f. Augenheilk., XXXVII, S. 272.
122. Veasey, Report of a case of epibulbar sarcoma. Transact. of the Americ. ophth. Society. 1910. Vol. XII, Part II, p. 436.
123. Visonhalder, Case of epibulbar sarcoma. Journ. of the Arkansas medic. Soc. Jan. 1908.
124. Wood, Epibulbar Leukosarcoma. Ophth. Record 1909, p. 450.
125. Wintersteiner, Beobachtung u. Untersuchung über den Naevus u. das Sarkom der Bindehaut. Bericht üb. d. 27. Versamlg. d. ophth. Gesellsch. Heidelberg 1898. S. 253.
126. Wadsworth and Verhoeff, Case of melanotic giantcelled sarcoma of the limbus. Transact. of the Americ. ophth. Soc. 1901. P. 274.
127. Wieting u. Hamdi, Über die physiol. u. pathol. Melanin Pigmentierung u. den epithelialen Ursprung der Melanoblasten. Zieglers Beitr., Bd. 42, 1. 1907.
128. Wolfrum, Von beginnendem Carcinom der Conjunctiva bulbi. Bericht üb. d. 37. Versamlg. d. ophth. Ges. Heidelbg. 1911. S. 391.
129. Wolfrum, Der Naevus d. Bindehaut u. seine Beziehung zu d. melanot. Tumoren. Arch. f. Ophth., Bd. 71.
130. Wecker et Landolt, Traité complet d'ophthalmologie. Paris. I, S. 431.

Lebenslauf.

Ich, Oscar Erich Heller, geb. am 30. XII. 1889 in Berlin, bin der Sohn des Kaufmanns Emil Heller und seiner Frau Alice und bin preussischer Staatsangehöriger. Vom Jahre 1896 bis zum Jahre 1908 besuchte ich das Königlich Französische Gymnasium in Berlin und bestand dort die Reifeprüfung Ostern 1908.

Die Studienzeit verbrachte ich in Freiburg i. Br. (2 Semester), München (1 Semester), Berlin (5 Semester) und in Heidelberg (2 Semester). Die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1910 in Berlin, das Staatsexamen 1913 in Heidelberg.